

ANNÉE 1961

N°

91

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Philippe Marie Robert BRUN

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 3 Août 1930 à CANY-BARVILLE (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 6 FÉVRIER 1962

Étude expérimentale et clinique
des acides nucléiques
dans les maladies du foie

Président: M. Ch. DEBRAY, Professeur





PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN.....	Léon BINET, Membre de l'Institut
ASSESSEUR.....	Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale (Professeur à titre personnel).....	ETTORI (J.)
Biochimie médicale (Professeur à titre personnel).....	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports....	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Biologie médicale (Professeur à titre personnel).....	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaulon.....	SICARD (A.)
(Cochin.....	N...
(Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
(Pitié.....	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	MOULONGUET (P.)
(Tenon.....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)....	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne).	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)

Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	N...
Cliniques médicales (Boucicaut.....	LENÈGRE (J.)
(Broussais.....	SOULIÉ (P.)
(Cochin.....	JUSTIN-BESANÇON (L.)
(Cochin.....	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
(Pitié.....	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine.....	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque.....	LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes).....	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) .	LELONG M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-pthisiologie (Laennec).....	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	N...
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin).....	N...
Embryologie.....	GIROUD (A.)
Embryologie (Professeur à titre personnel).....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière).....	SÈZE (S. de)
Histologie.....	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R.)
Hygiène et Médecine préventive.....	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive (Professeur à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail.....	DESOLLE (H.)
Médecine légale.....	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	GALLIARD (H.)
Parasitologie (Professeur à titre personnel).....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale (Professeur à titre personnel).....	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUDIN (G.)
Pharmacologie.....	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie (Professeur à titre personnel).....	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physiologie (Professeur à titre personnel).....	BARGETON (D.)
Physiologie (Professeur à titre personnel).....	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale.....	LEPAGE (F.)
Physique médicale.....	DOGNON (A.)
Physique médicale (Professeur à titre personnel).....	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	LÉGER (L.)
Thérapeutique.....	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES, AGRÉGÉS

MM.

Anatomie.....	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie.....	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	DESGREZ (P.) pr. s. ch. POLONOSKI (J.) m. conf.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	PLAS (F.)
Carcinologie.....	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie.....	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.....	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie.....	CORNET (A.)
Hygiène.....	BOYER (J.) pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses.....	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale.....	DEROBERT (L.) pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)

Obstétrique.....	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie.....	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie.....	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	DEBAIN (J.)
Parasitologie.....	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale.....	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale.....	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale.....	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture.....	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZIDONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie.....	DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.....	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)
Stomatologie.....	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique.....	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie.....	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Anatomie.....	DEBEYRE
Clinique chirurgicale.....	ABOULKER (P.) AMÉLINE (A.) pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale.....	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale.....	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique.....	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)
Médecine légale.....	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

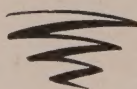
MM.

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.) pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	BOLTANSKI (E.)
	LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté.....	LENA (J.)
Secrétaires.....	BEURLAND (Mme H.) CHARENTREUIL (Mlle G.) ROCHE (Mme L.)
Conservateur en Chef.....	M. le Docteur HAN (A.)
Conservateur.....	DUMAITRE (Mlle P.)
Bibliothécaires.....	CONTET (Mme J.) FORGET (Mme F.) LAURENT (Mlle H.) LE NOIR (Mlle G.) QUIEVREUX (Mlle E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A la mémoire de mon Père.

A ma Mère,

A ma Femme,

A mes Fils.

A mon maître,

le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de la Chaire d'hydroclimatologie thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Bichat,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse,

En très respectueux hommage de
ma profonde reconnaissance.

A Monsieur

le Professeur Marcel CACHIN,
Médecin des Hôpitaux.

qui m'a inspiré cette thèse,
m'a guidé et encouragé.

En témoignage de tout mon respect
et de ma vive reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

EXTERNAT DE ROUEN

Monsieur le Professeur Agrégé JOUANNEAU.

Monsieur le Professeur Agrégé JEFFROY.

Monsieur le Docteur BERTRAND.

Monsieur le Docteur PETIT (in mémoriam).

Monsieur le Docteur VAUDOUR.

Monsieur le Docteur FLEURY.

EXTERNAT DE PARIS

Monsieur le Professeur Agrégé DEBRAY.

Monsieur le Professeur Agrégé CACHIN.

Monsieur le Professeur Agrégé RAMBERT.

Monsieur le Docteur VOISIN.

Monsieur le Docteur THALHEIMER.

Monsieur le Docteur CAROLI.

Monsieur le Docteur MORIN.

A Monsieur

le Docteur PERGOLA,
Assistant des Hôpitaux.

A Monsieur

le Docteur DOREAU,
Attaché de consultation à l'Hôpital Lariboisière.

Au Docteur

Jean-Louis ERNOULT,
Médecin des Hôpitaux du Havre.

En témoignage de ma reconnaissance
pour les conseils qu'il m'a donnés et
l'amitié qu'il m'a toujours manifestée.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
ET CLINIQUE DES ACIDES NUCLÉIQUES
DANS LES MALADIES DU FOIE



Nous avons expérimenté un médicament hépatotrope isolé du pancréas et constitué en majeure partie d'acides nucléiques spécifiques de ce tissu. Or, ceux-ci sont les constituants fondamentaux de toutes les cellules animales et apparaissent comme un des meilleurs témoins de leur activité métabolique : les cellules saines en sont largement pourvues, les cellules lésées en sont démunies ; la concentration cellulaire en acides nucléiques s'élève avec l'accroissement de la synthèse protidique et diminue dans le cas contraire.

Nous envisagerons successivement ici :

I. — Rappel de la structure chimique des acides nucléiques.

II. — Etude expérimentale avec :

1. *Physicochimie* ;
2. *Histochimie*.

III. — Etude clinique au cours des maladies du foie :

1. Hépatites virales ;
2. Stéatoses ;
3. Cirrhoses ;
4. Cancers secondaires du foie.

IV. — Conclusions.

I. — STRUCTURE CHIMIQUE DES ACIDES NUCLÉIQUES

Les acides nucléiques sont des constituants normaux de toutes les cellules animales. Une des principales sources en est le thymus. On sait que **les acides nucléiques du thymus**, après hydrolyse, sont constitués de :

- 2 bases puriques : adénine et guanine ;
- 2 bases pyrimidiques : cystéine et thymine ;
- 1 sucre : le désoxyribose ;
- 1 molécule d'acide phosphorique.

Les acides nucléiques de la levure comprennent :

- l'adénine et la guanine ;
- la cystéine et l'uracile ;
- 1 sucre : le ribose ;
- 1 molécule d'acide phosphorique.

La différence entre les acides nucléiques du thymus et de la levure tient donc à la présence de thymine dans le thymus, d'uracile dans la levure. Le sucre dans le thymus est un désoxyribose, alors que celui de la levure est un ribose.

Les acides nucléiques des tissus animaux (foie, pancréas) ressemblent à ceux du thymus. Il faut distinguer :

- a) l'*acide désoxyribonucléique* (D.N.A.) ;
- b) l'*acide ribonucléique* (R.N.A.).

Le D.N.A. se trouve dans le noyau des cellules et sur les chromosomes lors des mitoses.

Le R.N.A. se trouve uniquement dans le cytoplasme.

Les nucléosides sont formés par la condensation d'une base purique ou pyrimidique avec un pentose ou un désoxypentose (par exemple : adénine + ribose → adénosine).

Les nucléotides sont des esters phosphoriques des nucléosides. On connaît ainsi des ribonucléotides et des désoxyribonucléotides (par exemple : adénosine + acide phosphorique → acide adénylique).

II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

1. Etude physico-chimique.

Les acides nucléiques comprennent deux grands groupes :

- acide ribonucléique (A.R.N.) ;
- acide désoxyribonucléique (A.D.N.).

L'architecture de ces molécules est complexe et demeure un sujet d'étude et de discussion. Leur hétérogénéité n'est plus mise en doute depuis qu'Ephrussi-Taylor a démontré la coexistence possible d'au moins deux variétés d'A.D.N. dans un même extrait bactérien (1). Il existe ainsi de nombreux types de molécules d'A.D.N. différentes entre espèces animales voisines (5).

On sait, par ailleurs, les relations qui existent entre les nucléoprotéines et la synthèse des protéines. Or, les protéines tissulaires possèdent une spécificité due, le plus souvent, à leur disposition moléculaire bien plus qu'à leur composition élémentaire (4).

S'il existe donc une spécificité des protéines tissulaires, on peut envisager une spécificité de nucléoprotéine protéinoformatrice. Mais cette spécificité peut être attribuée soit aux protéines liées aux acides nucléiques, soit à ces seuls derniers, dont on a rappelé la possible hétérogénéité.

Assisterons-nous donc, lors de l'administration d'acides nucléiques d'organes homologues, à un tropisme particulier ? Ou bien, en l'absence de ce tropisme, l'organe bénéficiera-t-il de l'apport d'acides nucléiques utilisables sans modification profonde de structure ?

Expérimentation.

Nous avons étudié comparativement des acides nucléiques de levure, de foie et de pancréas. Les essais sont de deux ordres :

- a) recherche d'un tropisme éventuel des A.N. ;
- b) étude de l'activité cellulaire à la suite de l'administration de ces A.N.

a) Tropisme.

Cette étude comprend deux séries d'expériences.

Dans la première : recherche de la fixation éventuelle de l'acide nucléique ou de son ester phosphorique au moyen d'un marquage par le phosphore radio-actif. Mais le marquage par le P_{32} ne s'effectue pas toujours avec un rendement convenable (2).

Dans la seconde série d'expériences, les bases puriques sont marquées par l'iode radio-actif. Les animaux sont sacrifiés une demi-heure après l'administration du produit, avant que puisse intervenir une destruction notable du produit injecté. Le P_{32} est utilisé sous forme de phosphate de sodium (2 millicuries) en solution alcaline avec 0,50 g d'A.N.

L'iode 131 est utilisé sous forme d'iodure de sodium. A la quantité correspondant à une activité spécifique de 5 millicuries, on a ajouté 0,15 g d'iodure de potassium et d'iode métalloïdique. On ajoute le mélange à une solution légèrement alcaline des A.N. à étudier : 1,50 g d'A.N. pour 5 millicuries d'iode 131.

Dans les deux cas, une dialyse prolongée élimine le radio-élément non fixé sur l'acide nucléique. La solution est rendue isotonique par du chlorure de sodium.

Finalement, on injecte dans la cuisse du rat 1 ml de solution à 5 %, soit 50 mg d'A.N. Les animaux sont sacrifiés une demi-heure plus tard. Les principaux organes sont prélevés, pesés et subissent une destruction organique (acide nitrique, acide perchlorique). La mesure de l'activité spécifique est effectuée au compteur à liquide équipé d'un tube de Geiger-Muller pour rayonnement bêta (P_{32}) et au compteur à scintillation équipé d'un cristal creux pour rayonnement gamma (I_{131}). Il est bien précisé que les animaux reçoivent l'un ou l'autre des traceurs, mais non les deux simultanément.

Résultats.

Ils n'apportent pas d'affirmations très significatives. Tout au plus, en considérant les résultats obtenus pour un même organe, peut-on déceler une activité spécifique P_{32} et I_{131} plus grande pour le foie et le pancréas des animaux ayant respectivement reçu des A.N. de foie ou de pancréas. Mais dans l'ensemble d'un essai, le rein (P_{32}) et la rate (I_{131}) présentent aussi des activités élevées.

b) Métabolisme.

L'étude est effectuée sur des rats blancs adultes qui reçoivent durant 3 jours une injection intra-musculaire quotidienne de 0,5 ml d'une solution à 5 g pour 1.000 ml d'acides nucléiques. Animaux traités et témoins sont sacrifiés le quatrième jour. Les organes sont prélevés, pesés et broyés.

Les A.R.N. et A.D.N. sont dosés par spectrophotométrie dans l'ultraviolet (2.600 Å pour l'A.R.N. et 2.670 Å pour l'A.D.N.) après isolement des acides selon la technique d'Ogur et Rosen (3).

Résultats.

On constate un enrichissement du foie et du pancréas tant en A.R.N. qu'en A.D.N. après administration des A.N. homologues, comme en témoigne le tableau suivant :

Activité spécifique exprimée en coups-minute par gramme d'organe

Radio-élément : P_{32}

	A.N. pancréas	A.N. foie	A.N. levure
Cerveau.....	157	105	228
Cœur.....	1.031	738	973
Rate.....	1.490	717	1.175
Pancréas.....	768	314	317
Foie.....	3.367	2.171	1.932

Discussion.

On sait que, pour une même espèce, l'A.D.N. est remarquablement constant dans le noyau. Tout accroissement du taux d'A.D.N. traduit par conséquent une augmentation du nombre de noyaux par unité de volume d'organe.

Le bénéfice retiré par certains organes de l'administration d'A.N. extraits d'organes homologues est évident et, compte tenu des résultats histochimiques et aussi du simple aspect morphologique des organes prélevés, on peut envisager une augmentation du nombre des cellules.

A la suite de ces expériences, il apparaît donc que les A.N. injectés à l'animal sont tout d'abord répartis très rapidement dans l'organisme puisqu'il intervient une sélection organique entre les A.N. hétérogènes. Les A.N. sont ainsi non seulement assimilés mais ils favorisent encore une active régénération cellulaire.

Conclusion.

Le comportement des A.N. extraits de foie, de pancréas, de levure est donc le suivant :

— dans l'immédiat, il n'y a pas de tropisme net vers un organe privilégié, le foie restant cependant le plus grand accepteur;

— par la suite, au contraire, les A.N. extraits du foie et du pancréas développent une activité cellulaire intense dans les organes correspondants.

2. Etude histo-chimique.

On étudie les transformations histochimiques provoquées par l'injection à l'animal de préparations renfermant des acides nucléiques extraits de tissus.

Matériel et méthodes.

L'expérimentation a porté sur 32 rats dont 10 témoins de même âge, élevés dans les mêmes conditions d'habitat et d'alimentation. On étudie alors, après prélèvement, les modifications morphologiques et histochimiques du foie.

Ces animaux ont reçu 3 injections parentérales, à raison d'une tous les deux jours, d'une préparation contenant des acides nucléiques d'extraction pancréatique.

Les méthodes histologiques et histochimiques utilisées ont été :

- les colorations trichromiques au safran, selon P. Masson ;
- la coloration du glycogène selon les techniques de Best, de Hotchkiss Mac-Manus ;
- les colorations des acides nucléiques avec la technique de Feulgen pour le D.R.N.A., et celle de Brachet pour le R.N.A.

Résultats.

Dès la coloration standard, on note sous l'action du produit injecté une nette modification de la morphologie cellulaire du foie.

Les noyaux montrent une membrane nucléaire plus épaisse avec des renforcements de la chromatine centrale et périnucléaire, un nucléole plus volumineux.

Le cytoplasme apparaît plus chargé en organelles surtout dans les cellules dont le noyau est plus gonflé, plus clair, parfois vacuolaire.

La technique de Mac-Manus montre une augmentation spectaculaire du glycogène.

Alors que, dans le foie des témoins, il n'existe qu'une dissémination de petits grains avec, parfois, des plages de surface restreinte, le foie des animaux traités montre un stockage important : les cellules sont lourdement chargées et, en certains points, cette surcharge couvre même le noyau.

L'étude des A.N. révèle une courbe de charge superposable à celle du glycogène.

Les animaux témoins présentent :

- un noyau avec de petites quantités de D.R.N.A. sur la membrane nucléaire et la chromatine, et du R.N.A. sur un nucléole le plus souvent petit.
- un cytoplasme peu chargé en R.N.A.

Par contre, chez les animaux traités, ces charges sont très largement supérieures : noyau riche en D.R.N.A., nucléole volumineux chargé en R.N.A. ; grande quantité de R.N.A. cytoplasmique formant des paquets à la périphérie ou dans la zone périnucléaire.

Enfin, nous avons remarqué une supériorité de charge très nette au niveau du foie avec les acides nucléiques spécifiques d'extraction hépatique ou pancréatique plutôt qu'avec ceux non spécifiques employés habituellement.

Conclusion.

Il existe, après administration de la préparation, un stockage élevé en glycogène et une charge importante en acides nucléiques dans la cellule hépatique.

III. — ÉTUDE CLINIQUE

Notre étude a porté sur 65 malades atteints d'affections hépatiques et se répartissent de la façon suivante :

- 14 hépatites ictérogènes dont 4 étaient une rechute à court terme ;
- 5 stéatoses massives ;
- 41 précirrhoses ou cirrhoses histologiquement certaines ;
- 5 cancers du foie secondaires.

Les éléments d'appréciation du traitement ont été les suivants :

Sur le plan clinique :

- courbe de poids ;
- asthénie ;
- anorexie ;
- douleurs abdominales ;
- nausées, vomissements ;
- volume du foie ;
- diurèse.

Biologie :

- protides totaux avec dosage de la sérum albumine et de la sérum globuline et rapport SA/SG ;
- cholestérol total et cholestérol estérifié, rapport CE/CT ;
- taux de prothrombine ;
- réactions de floculation comprenant les réactions de Mac Lagan et de Kunkel zinc, exprimées en unités Meunier, et la réaction de Gros.
- dosage des transaminases dans le sang.

Histologie

Dans 15 cas de cirrhoses ou de stéatoses, nous avons pratiqué une ponction-biopsie du foie avant et après traitement.

Modalités du traitement

Nos malades ont reçu les acides nucléiques pancréatiques :

- soit par voie orale à la dose de 6 comprimés par jour pendant un mois ;
 - soit par voie intra-musculaire à raison de 1 à 2 ampoules par jour pendant 15 jours.
- En aucun cas, il n'y a eu d'incident thérapeutique obligeant à interrompre le traitement.

*
* *

I. — HÉPATITES ICTÉRIGÈNES

Nous avons traité 14 hépatites ictérigènes.

a) Dix de ces malades présentaient une *hépatite ictérigène banale*.

Action du traitement sur les éléments cliniques

L'évolution a été favorable dans tous les cas avec un raccourcissement de la durée de l'ictère qui n'a été que de 9 à 10 jours.

Par ailleurs, il y a eu une reprise rapide du poids qui est en moyenne de 1.000 à 1.500 g après 15 jours de traitement. Parallèlement, l'asthénie et l'anorexie, si fréquentes à la suite des hépatites disparaissent rapidement, de même que les nausées et vomissements. Les acides nucléiques pancréatiques ont donc une action certaine sur les signes fonctionnels, même si le traitement est prescrit à la phase post-ictérique. Ainsi, une de nos malades a présenté d'abord une péricardite puis une hépatite ictérigène virale. Sa convalescence est longue, difficile, avec asthénie, anorexie, amaigrissement. La prescription d'acides nucléiques pancréatiques per os a fait disparaître ces symptômes et a montré une reprise du poids s'élevant à 2 kg en 15 jours (47, puis 49 kg).

Sur le plan biologique, l'étude des tests, avant et après traitement, a montré leur amélioration avec notamment le retour à la normale :

- du cholestérol estérifié et du rapport CE/CT ;
- des réactions de floculation ;
- du taux des transaminases dans le sang ;
- du taux de prothrombine.

Il est certain que cette évolution favorable est le plus souvent la règle dans les hépatites ictérigènes, mais il nous a semblé que les acides nucléiques pancréatiques rendaient cette évolution plus rapide.

b) Quatre autres malades ont été traités *au cours d'une rechute ictérique* à court terme et deux d'entre eux présentaient, à la ponction biopsie, des lésions d'hépatite sclérogène de moyenne importance.

Là encore, l'évolution a été rapidement favorable avec notamment une nette action sur les signes fonctionnels avec reprise du poids et retour à la normale des tests de floculation.

Ces malades n'ont pas eu de ponction-biopsie après traitement.

Au total, dans les hépatites ictérigènes, banales ou à rechutes, nous avons obtenu de très bons résultats en traitant nos malades par les acides nucléiques pancréatiques, qui semblent écourter non seulement la période ictérique mais aussi la convalescence, permettant ainsi une reprise plus rapide du travail.

Nous relaterons ici quelques observations d'hépatite ictérigène, montrant l'action favorable de la thérapeutique.

Madame RIF... Mathilde, 49 ans

Cette malade est hospitalisée pour un ictère à virus B survenu deux mois après une intervention pour sténose pylorique d'origine ulcéreuse.

Ses antécédants contre-indiquant toute corticothérapie, on prescrit 6 comprimés par jour d'acides nucléiques pancréatiques, pendant un mois.

A son entrée la malade présente un ictère franc cutanéomuqueux, une asthénie importante, une anorexie complète, des nausées, des vomissements post-prandiaux. Le foie déborde d'un travers de doigt. Le poids est de 41,400 kg.

La biologie est la suivante :

Protides	72
S.A.	33
S.G.	39
SA/SG	0,85

$\frac{CE}{CT}$	$\frac{0,70}{2,65}$	$\frac{CE}{CT}$	$=0,26$
Prothrombine		82 %	
Mac Lagan		156	
Kunkel zinc		80	
Gros		0,7	
S.G.O.T.		250	
S.G.P.T.		250	

Au dixième jour du traitement, il ne persiste qu'un discret subictère ; l'anorexie, l'asthénie les nausées, les vomissements ont disparu.

Au 30^e jour, l'amélioration clinique s'est poursuivie.

Nouveau bilan :

Protides totaux	77 (+5)
S.A.	42 (+9)
S.G.	35 (—4)
SA/SG	1,20
$\frac{CE}{CT}$	$\frac{1,45}{2,70}$
	$\frac{CE}{CT}=0,53$
Prothrombine	94 %
Mac Lagan	73
Kunkel zinc	30
Gros	1,7
S.G.O.T.	44
S.G.P.T.	104

Au total, action favorable sur des éléments cliniques et biologiques.

Monsieur BRE... Michel, 33 ans

Ce malade a présenté en août 1960 une hépatite ictérigène qui rechuta un mois plus tard. La ponction-biopsie met en évidence une hépatite sclérogène encore inflammatoire qui nécessite un traitement corticoïde pendant 5 mois. Le malade est ensuite revu en consultation. En mai 1961, il se plaint d'asthénie, d'anorexie, de douleurs sous-costales droites. Il pèse 70 kg.

Sur le plan biologique, on note surtout :

Prothrombine	60 %
Mac Lagan	76
Kunkel	86
Gros	2,3

Le malade est alors traité par 6 comprimés d'acides nucléiques pancréatiques, par jour, pendant, un mois.

Le malade est alors revu, Son appétit est normal ; il se sent beaucoup moins fatigué et a repris 2 kg.

Parallèlement, les tests hépatiques se sont améliorés :

Prothrombine	87 %
Mac Lagan	30
Kunkel	46
Gros	1,9

Au total, action favorable du traitement à distance d'une rechute ictérique avec, notamment, élévation du taux de prothrombine et retour à la normale des tests de floculation.

II. — STÉATOSES

Nous avons traité 5 malades, dont 4 femmes. Tous ces malades présentaient un tableau voisin avec une intoxication éthylique chronique, des troubles digestifs importants (anorexie, amaigrissement parfois même cachexie), une hépatomégalie importante, une oligurie, des signes nerveux (dysesthésies, crampes dans les mollets, obnubilation); et même, dans deux cas, une polynévrite typique associée à une tuberculose pulmonaire évolutive.

Tous ces malades ont été traités par voie intra-musculaire.

Sur le plan clinique, nous avons vu dans tous les cas une amélioration de l'état général et une reprise de poids.

Dans deux cas, l'hépatomégalie a régressé.

Dans trois cas, où la diurèse était inférieure à 500 cm³ par jour, elle est passée à 1.000 cm³-1.500 cm³ au 3^e ou 4^e jour du traitement. Chez les deux autres malades, où la diurèse est d'emblée à 1.500 cm³, elle ne semble pas avoir été influencée par le traitement.

Il est difficile d'expliquer cette action des acides nucléiques pancréatiques sur la diurèse, mais elle semble réelle, ainsi que nous le verrons lors des cirrhoses où nous avons étudié la courbe d'urine sous régime sans sel, puis en associant régime désodé et acides nucléiques pancréatiques. On constate alors souvent une élévation de la diurèse. Il n'y a malheureusement pas, dans la majorité des cas, d'augmentation nette de la concentration urinaire en sodium.

Sur le plan biologique : Tous nos malades ont un chiffre de protides totaux inférieur à 65 g % et deux d'entre eux ont respectivement 54 g et 57 g %. A cette hypoprotidémie, s'ajoutent une hyposérinémie et une inversion du rapport SA/SG.

Il existe trois fois une hypocholestérolémie importante avec, notamment, une baisse du cholestérol estérifié.

Les réactions de floculation sont normales ou à la limite de la normale.

Après traitement, on constate une amélioration importante de la biologie avec une élévation moyenne de la protidémie (7 g %) et de la sérinémie (5 g %). L'action sur le cholestérol estérifié et le rapport CE/CT est moins nette. On ne constate d'amélioration que dans 3 cas sur 5.

Sur le plan histologique, par contre, il y a 100 % d'amélioration avec une nette régression de la stéatose qui disparaît même complètement dans deux cas.

En effet, la charge nucléaire, très faible au départ, est excellente au deuxième examen. L'amélioration porte d'abord sur le noyau de la cellule hépatique. Les noyaux sont alors au centre de la cellule, la chromatine est plus dense, le nucléole plus important et plus riche en A.D.N. Dans trois cas, les acides nucléiques apparaissent même dans le cytoplasme sous la forme de grains très fins, assez régulièrement répartis.

Au total, les résultats obtenus par les acides nucléiques pancréatiques ont été excellents dans ces 5 cas de stéatose. Il faut évidemment tenir compte aussi dans l'interprétation de ces résultats de la part due au repos au lit, à la cessation du toxique, au régime, à la thérapeutique anti-bacillaire. On peut cependant raisonnablement admettre que la rapidité de la recharge en acides nucléiques du noyau et du cytoplasme est bien le fait du traitement.

Madame MA... Raymonde, 43 ans

Admise dans le service le 11 mai 1959 pour hématémèse de moyenne abondance, la malade se plaignait depuis plusieurs mois d'asthénie, anorexie, pituïtes matinales, nausées.

Ethylisme chronique reconnu.

A l'examen, subictère conjonctival, varicosité des pommettes :

- pas d'ascite ;
- le foie déborde d'un travers de main, son bord supérieur est abaissé ;
- pas de splénomégalie ;
- pas d'œdème des membres inférieurs ;

- diurèse 1.500 cm³ par jour ;
- poids : 56 kg.

Examen neurologique

Tremblement des extrémités, crampes dans les mollets, confusion des idées.

Biologie

Protides totaux	63
S.A.	38
S.G.	25
SA/SG	1,5
$\frac{CE}{CT} = \frac{1}{1,70}$	$\frac{CE}{CT} = 0,59$
Prothrombine	75 %
Mac Lagan	45
Kunkel zinc	46
Gros	2

Histologie

Stéatose massive et diffuse avec début de sclérose inflammatoire. Pas d'acides nucléiques dans le cytoplasme.

La malade est traitée alors par les acides nucléiques pancréatiques intra-musculaires pendant 15 jours.

On pratique alors un nouveau bilan :

Clinique :

- le subictère a disparu ;
- la diurèse est restée à 1.500 cm³ ;
- l'état général est très amélioré ;
- poids 57,500 kg (+1,500 kg).

Biologique

Protides totaux	68 (+5)
S.A.	40 (+2)
S.G.	28 (+3)
SA/SG	1,45
$\frac{CE}{CT} = \frac{1,30}{1,85}$	$\frac{CE}{CT} = 0,70$
Prothrombine	100 %
Mac Lagan	115
Kunkel zinc	27
Gros	2

Histologique

Disparition de la stéatose. La charge en acides nucléiques du noyau est assez bonne. Grains d'acides nucléiques très fins et assez régulièrement répartis dans le cytoplasme.

Au total, excellent résultat du traitement tant sur les signes cliniques que sur la biologie et l'histologie.

Madame LE BO... Micheline, 33 ans

Malade admise dans le service le 24 mai 1959 pour polynévrite des membres inférieurs.

Il existe une intoxication éthylique depuis l'âge de 17 ans une cachexie progressive depuis

deux ans. La malade a cessé toute activité depuis deux mois du fait d'une asthénie extrême, d'une anorexie globale, d'une impossibilité à se tenir debout.

Poids : 45 kg ;

Diurèse : 300-500 cm³.

A l'examen :

- malade hypotrophique au visage bouffi ;
- abdomen ballonné, pas d'ascite ;
- le foie déborde de 3 travers de doigt, il est lisse, ferme, indolore, régulier ;
- pas de splénomégalie.

Examen neurologique :

- polynévrite des membres inférieures ;
- hypotonie ;
- abolition des réflexes rotuliens et achilléens ;
- marche impossible ;
- atrophie musculaire.

Fonctions endocriniennes :

- hypothyroïdie ;
- aménorrhée.

Biologie

Protides totaux	57
S.A.	24,5
S.G.	32,5
SA/SG	0,75
CE 0,35	CE
CT 1,60	CT == 0,21
Prothrombine	56 %
Mac Lagan	63
Kunkel zinc	39
Gros	1,25

Histologie

Image typique de stéatose massive du foie :

- rares travées scléreuses ;
- très faible charge nucléaire dans les noyaux, qui sont refoulés (seul le nucléole est visible).

La malade est alors traitée par les acides nucléiques pancréatiques intra-musculaires pendant 15 jours.

On remarque alors une amélioration de l'état général avec reprise des forces. Le poids reste à 45 kg, mais la diurèse est maintenant entre 500 et 1.000 cm³ par jour.

Biologie

Protides totaux	41
S.A.	21
S.G.	21
SA/SG	1
CE 0,85	0,66
CT 1,30	
Mac Lagan	29
Kunkel zinc	33
Gros	1,5

Histologie

Diminution importante de la stéatose qui a pratiquement disparu.

Excellente charge en acides nucléiques dans les noyaux avec même un début de passage dans le cytoplasme. Les noyaux sont maintenant au centre de la cellule ; ils sont généralement réguliers avec un nucléole proéminent.

Au total, bon résultat clinique et histologique. Acton dissociée sur la biologie où l'on ne note qu'une amélioration du cholestérol estérifié et du rapport CE/CT qui passe de 0,21 à 0,66.

III. — CIRRHOSSES

Nous avons traité 41 cirrhoses par les acides nucléiques pancréatiques, dont 22 cirrhoses compensées et 19 cirrhoses décompensées avec ascite et parfois ictère ou hémorragie.

Au cours de ces traitements, nous avons eu la surprise de constater une élévation de la diurèse vers le troisième ou le quatrième jour dans un nombre important de cas. Nous nous sommes alors demandé si cela n'était pas dû simplement au repos au lit et au régime sans sel. Aussi avons-nous laissé au seul régime, sans aucune thérapeutique, les cirrhotiques pendant une huitaine de jours. Et chez 10 malades dont la diurèse ne s'était pas alors modifiée, nous avons prescrit des acides nucléiques pancréatiques.

9 de ces malades avaient une diurèse quotidienne inférieure à 500 cm³. La prescription d'acides nucléiques pancréatiques a permis dans 5 cas d'élever la diurèse à 1.000-1.500 cm³ par jour, sans augmentation toutefois de la concentration urinaire en sodium.

Dans 4 cas, la courbe reste basse, identique à la diurèse à l'entrée. Chez un de ces malades, les corticoïdes n'ont pas eu d'effet diurétique.

Le dixième malade de cette série urinait 2.000 cm³ par jour à l'entrée. Le régime sans sel, puis l'association régime et acides nucléiques pancréatiques n'ont pas modifié la courbe d'urine.

A. Cirrhoses compensées - 22 cas

Du point de vue fonctionnel (asthénie, anorexie), nous avons obtenu :

- 5 échecs ;
- 1 résultat moyen ;
- 16 bons résultats.

19 de ces malades ont eu une courbe de poids régulièrement suivie, avant et après traitement.

On constate ainsi :

- 1 poids stationnaire ;
- 4 amaigrissements allant de 500 g à 1 kg ;
- 14 reprises de poids dont la moyenne est de 1,300 kg.

Ainsi, sur le plan fonctionnel, les résultats ont été très bons et très rapides dans un pourcentage important de cas.

L'action sur la diurèse n'est pas aussi constante. C'est seulement dans 60 % des cas que les acides nucléiques pancréatiques nous ont semblé capables de provoquer une diurèse importante passant alors de 500 cm³ ou moins par jour, à 1.000-1.500 cm³ ou même plus. Dans les autres cas, l'association régime et acides nucléiques pancréatiques reste sans effet et il faut recourir aux corticoïdes ou aux spiro lactones pour déclencher la diurèse.

Sur le plan biologique, les modifications du bilan hépatique sont variables. Il faut d'abord éliminer 6 malades qui, pour des raisons diverses, n'ont pas pu avoir un deuxième bilan fonctionnel après traitement.

Sur les 16 autres malades, on constate :

- 5 échecs ;
- 1 résultat moyen ;
- 10 bons résultats.

1° Dans 5 cas, en effet, l'hypoprotidémie, l'hyposérinémie, l'hyperglobulinémie persistent (ou même s'aggravent) après traitement. Les tests de floculation restent positifs. Seul le taux de prothrombine a été en amélioration quasi constante et de l'ordre de 10 % en moyenne.

2° Une malade a un bilan fonctionnel pratiquement inchangé après traitement, bien que son état général se soit amélioré.

3° Dans 10 cas, l'amélioration biologique est nette. La protidémie s'élève en moyenne de 8,3 g %₀₀ et la sérinémie de 4 g %₀₀ ainsi que la globulinémie.

Le cholestérol estérifié est stationnaire dans 4 cas et amélioré dans 5 cas, ainsi que le cholestérol total.

Le taux de prothrombine s'élève pratiquement dans tous les cas.

Quant aux tests de floculation, leur positivité décroît dans 5 cas et reste stationnaire dans 5 cas dont 2 où l'on se trouvait à la limite de la normale.

Il faut cependant remarquer que, tantôt l'amélioration du bilan fonctionnel est globale, tantôt elle est partielle, portant sur un ou plusieurs éléments de ce bilan (protides, cholestérol, réactions de floculation).

Sur le plan histologique

Six de ces malades ont subi une ponction biopsie hépatique, avant et après traitement, avec étude de la charge en acides nucléiques. Ils présentaient à l'origine des charges nucléiques faibles ou nulles. Dans 5 cas, l'amélioration a été nette, qu'elle ait porté uniquement sur le cytoplasme (2 cas) ou qu'elle ait concerné à la fois le cytoplasme et le noyau dont la charge chromatinienne et celle du nucléole ont été augmentées de façon sensible (3 cas).

Dans la sixième observation, l'aspect histologique n'est pas modifié.

Monsieur FEU... Désiré, 42 ans

Hospitalisé pour cirrhose hypertrophique avec amaigrissement important, asthénie, anorexie globale.

Ethylisme chronique avoué.

A l'examen : Gros foie débordant de trois travers de doigt ;

pas d'ascite ;

pas de splénomégalie.

Biologie

Protides totaux	62
S.A.	29
S.G.	33
SA/SG	0,9
CE 1,10	$\frac{CE}{CT} = 0,58$
CT 1,90	
Mac Lagan	116
Kunkel zinc	95

Histologie

Image de cirrhose à petits lobules. Les cellules hépatiques paraissent tassées avec un cytoplasme hyalin à noyau petit et presque pycnotique.

Dans les minces zones de parenchyme, les noyaux montrent un nucléole, une substance vacuolisée, une membrane basale faiblement soulignée.

Peu ou pas de charge cytoplasmique en acides nucléiques.

Le malade est alors traité pendant 15 jours par les acides nucléiques pancréatiques intra-musculaires.

On constate une amélioration de l'état général et de la

Biologie

Protides totaux	70 (+8)
S.A.	34 (+5)
S.G.	36 (+3)
SA/SG	0,95
CE 1,45	$\frac{CE}{CT} = 0,60$
CT 2,40	
Mac Lagan	134

Histologie

Aucune modification de la sclérose, mais les cellules sont plus volumineuses et il existe surtout une bonne charge chromatinienne dans les noyaux qui paraissent d'une meilleure trophicité que précédemment avec une épaisse membrane nucléaire et parfois une binucléation.

On constate la présence de grains d'acides nucléiques intra-cytoplasmiques dans les lobules de cette cirrhose. La répartition en est régulière et assez importante.

Au total, cirrhose compensée avec excellent résultat clinique, biologique et anatomique après traitement.

Madame GUE... Marguerite, 44 ans

Entrée pour altération de l'état général chez une éthylique chronique ayant des antécédents bacillaires (?)

La malade est asthénique, anorexique, pèse 62, 900 kg. La diurèse est inférieure à 500 cm³.

A l'examen, on note un subictère. Le foie n'est pas perçu.

Biologie

Protides totaux	74
S.A.	35
S.G.	39
SA/SG	0,9
CE 0,50	$\frac{CE}{CT} = 0,50$
CT 1	
Prothrombine	40 %
Mac Lagan	133
Kunkel zinc	140
Gros	0,9

La malade est traitée par 6 comprimés d'acides nucléiques pancréatiques par jour, pendant un mois.

Au quatrième jour du traitement, la diurèse s'élève à 1.000 cm³. Puis l'état général, s'améliore progressivement, l'appétit et les forces reviennent, la malade grossit de plus d'un kilo.

Biologie.

Protides totaux	78 (+4)
S.A.	36 (+1)
S.G.	42 (+3)
SA/SG	0,85
CE 1,70	$\frac{CE}{CT} = 0,63$
CT 2,70	
Prothrombine	55 %
Mac Lagan	147
Kunkel zinc	110
Gros	1,5

Au total, amélioration importante des signes cliniques, et de la biologie portant sur les protides, le cholestérol, le taux de prothrombine. Les tests de floculation restent positifs notamment la réaction de Mac Lagan qui passe de 133 unités Meunier à 147. La réaction au Kunkel zinc par contre décroît de 140 à 110.

Monsieur BRE... Eugène, 51 ans.

Hospitalisé pour une cirrhose hypertrophique.

Poids : 71,500 kg.

Diurèse : 500 cm³.

Le foie déborde de deux travers de doigt.

Biologie.

Protides totaux	68
S.A.	32
S.G.	36
SA/SG	0,90
CE 0,45	$\frac{CE}{CT} = 0,50$
CT 0,90	
Prothrombine	42 %
Mac Lagan	132
Kunkel zinc	123
Gros	0,9

Le malade est traité par 6 comprimés d'acides nucléiques pancréatiques par jour, pendant 5 semaines.

La diurèse ne s'améliore pas. On associe les spirolactones.

Biologie.

Protides totaux	80 (+12)
S.A.	33 (+1)
S.G.	47 (+11)
SA/SG	0,7
CE 0,65	$\frac{CE}{CT} = 0,55$
CT 1,15	
Prothrombine	42 %
Mac Lagan	106
Kunkel zinc	130
Gros	0,7

Au total, amélioration des signes fonctionnels : le poids reste stable. Augmentation importante de la protidémie.

Monsieur POU... Paul.

Hospitalisé pour une cirrhose éthylique.

Poids : 51 kg.

A l'examen : Foie ferme débordant de 2 travers de doigt.

Biologie.

Protides totaux	76
S.A.	44
S.G.	32
SA/SG	1,4
CE 1,10	$\frac{CE}{CT} = 0,57$
CT 1,95	

Prothrombine	88 %
Mac Lagan	50
Kunkel zinc	68
Gros	1,9

Histologie.

Il existe sur la lame une large travée de sclérose.

Le parenchyme montre des signes de congestion, et d'hyperfonctionnement compensateur.

Le malade est traité par les acides nucléiques pancréatiques intra-musculaires pendant 15 jours.

L'état général s'améliore ; le malade grossit de 400 g.

Biologie.

Protides totaux	68 (—8)
S.A.	32 (—12)
S.G.	36 (+4)
SA/SG	0,9
CE 1,30	$\frac{CE}{CT} = 0,70$
CT 1,85	
Prothrombine	100 %
Mac Lagan	126
Kunkel zinc	65
Gros	1,5

Histologie.

Il existe une bonne charge nucléaire et cytoplasmique en acides nucléiques dans certaines zones. Ailleurs, le cytoplasme est moins chargé mais la charge est toujours supérieure à celle avant traitement.

Au total, bon résultat clinique et anatomique. Pas d'action favorable sur la biologie.

B. Cirrhoses décompensées.

Nous avons traité 19 cirrhoses décompensées par les acides nucléiques pancréatiques. Tous les malades sont ascitiques.

Action des acides nucléiques pancréatiques sur les signes cliniques.

Dans cette série, on ne peut tenir compte de la courbe de poids du fait de l'ascite. Toutefois, chez les malades présentant une ascite peu abondante, nous avons constaté là encore, dans la plupart des cas, une reprise de poids après un mois de traitement par les acides nucléiques pancréatiques per os à la dose de 6 comprimés par jour.

Sur le plan fonctionnel, nous avons constaté quatorze fois une reprise de forces et une disparition de l'anorexie. Dans 5 cas, il y a échec avec persistance de l'asthénie et de l'anorexie.

L'action sur la diurèse a été favorable dans l'ensemble. Nous éliminerons d'abord 3 malades qui ont été traités d'emblée par les acides nucléiques pancréatiques, plus les spirolactones.

Parmi les 16 autres malades, nous avons eu 9 succès. Dans deux cas, la diurèse est inférieure à 500 cm³ et s'élève à 1.000-1.500 cm³ au 3-4^e jour du traitement. Dans 7 cas, la diurèse passe de 1.000 à 1.500 ou 2.000 cm³ par jour.

Parmi les 7 échecs, on note 4 observations avec une diurèse initiale inférieure ou égale à 500 cm³ par jour et 3 cas où elle est supérieure à 1.000 cm³. Chez ces 7 malades, la prescription d'acides nucléiques pancréatiques n'a pas modifié la courbe des urines.

Sur le plan biologique : Nous avons constaté :

- 4 échecs ;
- 4 résultats moyens ;
- 11 bons résultats.

1° Les échecs.

Dans 4 cas, la protidémie s'abaisse après traitement (moyenne -5 g ‰) avec pourtant dans 2 cas une élévation discrète de la sérum-albumine. Mais dans ces observations, on constate une baisse constante de la globulinémie dont la moyenne est de $-4,5$ g ‰ .

Le chiffre du cholestérol total s'abaisse (moyenne $= 0,70$ ‰) ainsi que celui du cholestérol estérifié ($= -0,8$ ‰).

La positivité des réactions de floculation s'accroît après traitement.

2° Les résultats moyens.

Dans ces observations, la protidémie ne se modifie pas et il existe des variations, de peu d'amplitude et ne permettant pas de tirer de conclusions, des chiffres respectifs de la sérinémie et de la globulinémie.

Il en est de même pour le rapport CE/CT et les réactions de floculation.

Le taux de prothrombine par contre s'élève d'environ 10 % en moyenne.

3° Les bons résultats.

Dans 11 cas, la protidémie s'est élevée avec une augmentation moyenne de 8 g ‰ . Chez ces malades, la sérinémie s'est élevée huit fois (moyenne $+ 5,4$ g ‰) et abaissée trois fois (moyenne $= 4$ g ‰).

Le chiffre du cholestérol total s'élève en moyenne de 0,33 pour mille et celui du cholestérol estérifié de 0,15 g ‰ en moyenne.

Là encore, il existe une amélioration du taux de prothrombine de l'ordre de 10 à 12 %.

Les réactions de floculation sont assez peu influencées et, parmi ces 11 malades, ce n'est que dans 7 cas que l'on remarque une amélioration. Ainsi dans 19 cirrhoses décompensées, la positivité des réactions de floculation ne diminue que sept fois.

Au total, compte tenu de certains bilans fonctionnels où les résultats sont dissociés, il existe une amélioration assez complète du bilan hépatique après traitement chez 10 malades sur 19. L'amélioration porte surtout sur le taux de prothrombine et la protidémie.

Sur le plan anatomique, 4 de ces malades ont subi une ponction-biopsie avant et après traitement, avec étude de la charge en acides nucléiques.

Avant traitement, la charge en acides nucléiques est nulle au niveau du cytoplasme et faible ou nulle au niveau du noyau. Il existe des lésions nucléaires (noyaux pauvres en chromatine), cytoplasmiques (vacuoles) et enfin le glycogène est peu abondant.

Après traitement, dans 3 cas, les lésions ne sont pas modifiées. Dans la quatrième observation, on constate une augmentation de la teneur en acides nucléiques, une amélioration morphologique du cytoplasme et des noyaux.

Monsieur FLA... Henri, 68 ans.

— Ethylisme ancien.

— Hospitalisé lors d'une poussée ictérique.

A l'examen, foie modérément augmenté de volume, dont le bord inférieur tranchant évoque un foie cirrhotique.

Biologie.

Protides totaux	65
S.A.	32,5
S.G.	32,5
SA/SG	1
CE 0,95	CE
CT 1,88	CT = 0,50

Prothrombine	68 %
Mac Lagan	210
Kunkel zinc	82
Gros	1,2

Histologie.

Aspect d'hépatite cirrhogène avec des plages et des travées de sclérose inflammatoire, infiltrant le parenchyme. Les cellules ont un cytoplasme granuleux ou hyalinisé avec parfois des microvacuoles. Les noyaux sont pauvres en chromatine, le glycogène est rare.

Acides nucléiques : Charge nucléaire assez bonne. Par contre, dans le cytoplasme, la charge est faible et irrégulièrement répartie.

Le malade reçoit alors des acides nucléiques pancréatiques par voie intra-musculaire, pendant 15 jours. Son état général se transforme.

Biologie.

Protides totaux	82 (+17)
S.A.	41 (+8,5)
S.G.	41 (+8,5)
SA/SG	1

$$\frac{CE}{CT} = 1$$

Prothrombine	72 %
Mac Lagan	190
Kunkel zinc	77
Gros	1,8

Histologie.

Aspect cytoplasmique presque normal avec disparition des vacuoles. Bonne charge chromatinienne des noyaux : binucléation. Dans le cytoplasme, les acides nucléiques sont disposés de façon régulière et assez importante.

Au total, action remarquable du traitement, tant du point de vue clinique que biologique et anatomique.

Monsieur DEB... Léonard.

Hospitalisé pour une poussée ascitique au cours d'une cirrhose alcoolique.

Depuis plusieurs semaines, le malade se plaint d'anorexie, d'asthénie et a constaté une augmentation de volume de son abdomen.

Poids : 70,900 kg.

Diurèse : 500 cm³.

A l'examen :

- le foie déborde de 1 à 2 travers de doigt ;
- ascite ;
- pas de splénomégalie.

Biologie.

Protides totaux	45
S.A.	15
S.G.	30
SA/SG	0,50
CE 0,90	$\frac{CE}{CT} = 0,58$
CT 1,55	

Prothrombine	77 %
Mac Lagan	20
Kunkel zinc	58
Gros	1,2

La malade est traité par les acides nucléiques pancréatiques per os. On note une amélioration de l'état général, une augmentation de poids de 700 g. L'ascite n'a pas augmenté. La diurèse reste basse à 500 cm³ par jour.

Biologie.

Protides totaux	55 (+10)
S.A.	20 (+5)
S.G.	35 (+5)
SA/SG	0,60
CE 0,85	$\frac{CE}{CT} = 0,57$
CT 1,50	
Prothrombine	72 %
Mac Lagan	16
Gros	1

Au total, action favorable sur les éléments cliniques et biologiques. N'a pas eu de ponction-biopsie itérative.

Madame BIT... Célestine, 47 ans.

Malade hospitalisée pour une poussée ascitique au cours d'une cirrhose alcoolique. Anorexie, asthénie, amaigrissement.

Poids : 46 kg.

Diurèse : 500 cm³.

A l'examen :

- dépilation importante axillaire et pubienne ;
- foie débordant de deux travers de doigt ;
- ascite de moyenne abondance.

Biologie.

Protides totaux	59
S.A.	22
S.G.	37
SA/SG	0,60
CE 0,70	$\frac{CE}{CT} = 0,54$
CT 1,25	
Prothrombine	61 %
Mac Lagan	38
Kunkel zinc	72
Gros	1,3

La malade est traitée par 6 comprimés d'acides nucléiques pancréatiques par jour, pendant 6 semaines.

L'état général s'améliore rapidement. La diurèse s'élève à 1.500 cm³ au quatrième jour du traitement. On obtient un assèchement de l'ascite et l'on a la surprise de constater en fin de traitement une repousse des poils pubiens et axillaires.

Poids : 51 kg (+5 kg).

Biologie.

Protides totaux	74 (+15)
S.A.	36 (+14)
S.G.	38 (+1)
SA/SG	0,9
CE 1,10	$\frac{CE}{CT} = 0,58$
CT 1,20	
Prothrombine	70 %
Mac Lagan	23
Kunkel zinc	63
Gros	1,2

Au total, amélioration clinique (assèchement de l'ascite, élévation de la diurèse, repousse des poils) et amélioration biologique.

Madame JOE... Augustine, 85 ans.

Hospitalisée pour altération de l'état général depuis 5 mois : asthénie, anorexie, maigrissement, nausées, vomissements, douleurs épigastriques.

Poids : 58,200 kg.

Diurèse : 1.000 cm³.

On ne retrouve pas de notion d'éthylisme.

A l'examen :

— le foie déborde d'un travers de doigt ;

— ascite de moyenne abondance.

Biologie.

Protides totaux	64
S.A.	23
S.G.	41
SA/SG	0,55
CE 0,95	$\frac{CE}{CT} = 0,58$
CT 1,65	
Prothrombine	44 %
Mac Lagan	106
Kunkel zinc	200
Gros	1

On conclut à une cirrhose méta-ictérique et on traite par les acides nucléiques pancréatiques per os.

Au troisième jour du traitement, la diurèse passe de 1.000 cm³ à 1.500 cm³.

L'état général s'améliore. Les vomissements cessent. L'asthénie et l'anorexie se réparent. La malade reprend 700 g en un mois. L'ascite est asséchée.

Biologie.

Protides totaux	70 (+6)
S.A.	26 (+3)
S.G.	44 (+3)
SA/SG	0,55

CE	0,70	$\frac{CE}{CT} =$	0,52
CT	1,31		
Prothrombine			62 %
Mac Lagan			160
Kunkel zinc			130
Gros			1,2

Au total, cirrhose méta-ictérique avec ascite favorablement influencée par le traitement qui, en outre, relève la protidémie et le taux de prothrombine.

Monsieur LEB... Louis, 38 ans.

Hospitalisé en mai 1959 pour une cirrhose ascitique avec, depuis 6 mois, anorexie, amaigrissement important.

En mars 1959, avait été hospitalisé pour délirium tremens.

A l'examen :

- abdomen météorisé avec ascite abondante ;
- foie et rate non perçus ;
- œdème des membres inférieurs ;
- conscience obnubilée.

Biologie.

Protides totaux	57
S.A.	26
S.G.	31
SA/SG	0,85
Mac Lagan	74
Kunkel zinc	70
Gros	1,2

Histologie.

Foie cirrhotique montrant des lobules de tailles diverses enserrés par des plages et des travées de sclérose inflammatoire. Les cellules hépatiques ont un aspect de tuméfaction trouble et des noyaux généralement petits, réguliers à chromatine pauvre avec un nucléole assez volumineux.

Le malade est traité d'emblée par une association d'acides nucléiques pancréatiques et de diurétiques.

On assiste à un assèchement de l'ascite, une reprise de l'appétit, une amélioration importante de l'état général.

Biologie.

Protides totaux	64 (+7)
S.A.	28 (+2)
S.G.	36 (+5)
SA/SG	0,80
Mac Lagan	134
Kunkel zinc	100
Gros	1,2

Histologie.

L'aspect cirrhotique est identique. Les plages de tissu hépatique montrent un cytoplasme dont l'aspect est sensiblement le même que précédemment. Dans les zones où les cellules sont conservées, la charge chromatinienne est un peu plus forte que précédemment.

Au total, importante amélioration clinique. Relèvement du taux des protides, mais les réactions de floculation se positivent. Résultat moyen sur le plan anatomique.

*
* *
*

IV. — CANCERS DU FOIE

Nous avons traité par les acides nucléiques pancréatiques 5 malades atteints de cancers secondaires du foie. Nous avons utilisé cette thérapeutique à titre symptomatique et nos critères seront donc subjectifs.

L'action des acides nucléiques pancréatiques a évidemment été passagère mais nous avons constaté dans tous les cas une amélioration transitoire de l'état général avec reprise de poids, diminution de l'asthénie et de l'anorexie, effet euphorisant.

Madame TAI... Alice, 57 ans.

Malade opérée en 1959 pour un cancer colique.

Est hospitalisée pour une altération de l'état général, anorexie, amaigrissement, vomissements.

A l'examen, l'abdomen est déformé par un énorme foie dur, qui descend jusque dans la fosse iliaque droite, bombe au niveau du creux épigastrique.

La malade pèse 47,500 kg.

On la traite alors par 2 ampoules d'acides nucléiques pancréatiques par jour, en injections intramusculaires.

Après quelques jours de traitement, la malade se sent mieux, ne vomit plus, s'alimente à nouveau. En un mois, son poids s'élève de 3 kg.

Cette amélioration se maintient un mois, puis l'état général décline à nouveau et la malade meurt 4 semaines plus tard.

Au total, amélioration transitoire avec reprise de poids (+3 kg) au cours d'un cancer secondaire du foie.

*
* *
*

IV. — CONCLUSIONS

1° Après avoir rappelé la complexité de la structure chimique des acides nucléiques et leurs diverses sources, nous avons fait l'étude expérimentale puis clinique d'une préparation d'acides nucléiques d'origine pancréatique à tropisme hépatique.

2° **L'étude expérimentale** a d'abord été :

a) *physico-chimique*, à l'aide de substances marquées (P_{32} et I_{131}) et a montré, par étude du tropisme, une certaine activité spécifique pour le foie et le pancréas des animaux ayant reçu des acides nucléiques tirés de ces mêmes organes.

Mais surtout, par l'étude du métabolisme, on a pu constater un enrichissement très important du foie en acides nucléiques après traitement par des acides nucléiques d'origine pancréatique, en mettant en évidence une activité cellulaire intense. Cet enrichissement est plus important que si l'on utilise des A.N. du foie ou de la levure.

b) *l'étude histo-chimique* a montré des modifications morphologiques de la cellule hépatique après traitement avec un stockage élevé de glycogène et une charge importante en acides nucléiques dans les cellules hépatiques.

3° **L'étude clinique** a porté sur 65 malades comprenant :

a) 14 *hépatites* dont 4 formes à rechute. Dans tous les cas la guérison est survenue et a semblé plus rapide qu'habituellement, avec un raccourcissement de la durée de l'ictère et normalisation du bilan fonctionnel. Le produit utilisé écourte la convalescence, agit sur les troubles dyspeptiques si fréquents après les hépatites et permet une reprise plus rapide des activités.

b) 5 *stéatoses* avec, dans tous les cas, une amélioration rapide de l'état général, du bilan fonctionnel (action notamment sur la protidémie) et aussi des lésions histologiques (nette régression de la stéatose dans trois cas, disparition complète dans deux cas et amélioration de la charge nucléaire des noyaux ou même du cytoplasme).

c) 41 *cirrhoses* dont le diagnostic a été porté après ponction-biopsie du foie :

1° 22 de ces malades ont une *cirrhose compensée*.

Les résultats sont excellents sur le **plan fonctionnel** : en effet, sur 19 malades régulièrement pesés, on constate quatorze fois une reprise de poids. Dans 60 % des cas, la diurèse augmente.

Sur le plan biologique, on compte 10 bons résultats. Les tests de floculation sont peu modifiés par le traitement. L'amélioration porte essentiellement sur le chiffre des protides et le taux de prothrombine.

Sur le plan anatomique, 6 malades ont subi des ponctions itératives et l'on a pu constater cinq fois une recharge en acides nucléiques portant sur le noyau ou à la fois sur le noyau et le cytoplasme.

2° 19 malades sont porteurs d'une *cirrhose décompensée*.

Sur le plan clinique, 14 malades bénéficient d'une amélioration nette de leur état général.

Sur le plan biologique, 10 malades ont un bilan fonctionnel qui se modifie favorablement. Là encore on remarque que les réactions de floculation sont peu modifiées et que le traitement agit surtout sur le taux des protides sanguins et la prothrombine.

Sur le plan anatomique, 4 malades ont été l'objet d'une étude de la teneur en acides nucléiques sur un fragment hépatique prélevé par ponction-biopsie. Dans un cas seulement, il y a une très nette amélioration.

d) 5 *cas de cancer secondaire du foie* où l'on remarque une amélioration passagère de l'état général avec reprise de poids et effet euphorisant.

Ainsi, ces acides nucléiques d'origine pancréatique à tropisme hépatique nous ont donné :

- des résultats constamment favorables au cours des hépatites virales et des stéatoses ;
- de bons résultats dans l'ensemble, au cours des cirrhoses, surtout dans les formes compensées.

Vu
Le Président,
Ch. Debray.

Vu
Le Doyen,
L. Binet.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. Roche.

BIBLIOGRAPHIE

1° **Ephrussi-Taylor H.** — Coll. C.N.R.S. Paris, 1949, 845.

2° **Maupin B., Loverdo A., Chary R., Theilleux R. et Storck J.** — Rev. Gén. Path. Comp. 1955, n° 666, 450-461.

3° **Ogur M. et Rosen Q.** — Arch. Biol. 1950, 25, 266.

4° **Perrault M., Kirsch F., Ardry R. et Robilliart M.** — Presse Médicale, 1956, V, 14 mars.

5° **Vendrely R. et Vendrely C.** — Biol. Méd. 1955, 44, 298-346.

